

**DIE PLASMAKONZENTRATION
DES GERINNUNGSFAKTORS XIII
NACH SPLENEKTOMIE
KLINISCHE UND TIEREXPERIMENTELLE
UNTERSUCHUNGEN**

LUDWIG DECKER

1986

*Diss
München*

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik Innenstadt
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. L. Schweiberer

Die Plasmakonzentration des Gerinnungsfaktors XIII
nach Splenektomie

- Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen -

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von
Ludwig Decker
aus
Simbach a. Inn
1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Brückner

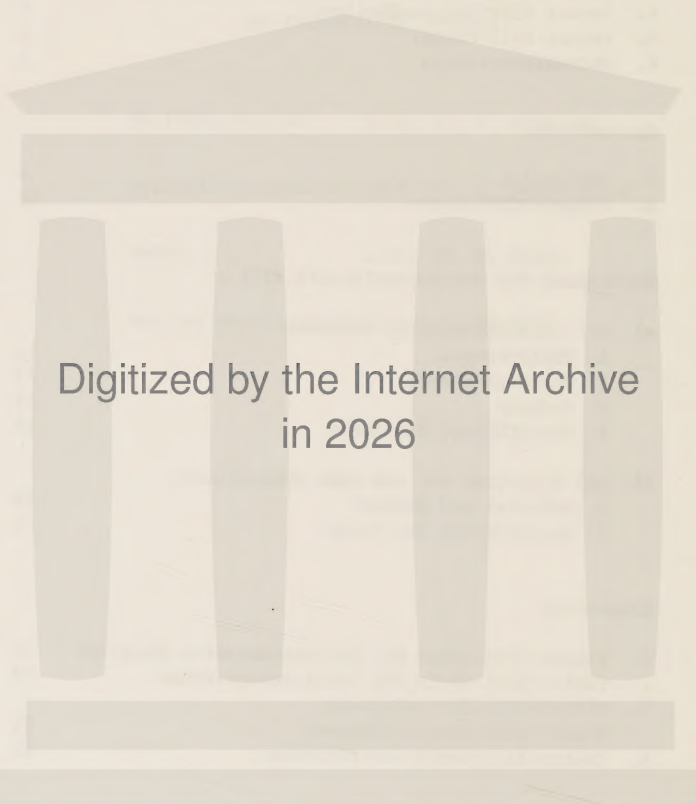
Mitberichterstatter: Prof. Dr. L. Schweiberer

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.03.1986

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung und Aufgabenstellung	1
II. Blutgerinnungsfaktor XIII	
1. Historischer Überblick	2
2. Chemische und biologische Eigenschaften	2
3. Mechanismus der Fibrinstabilisierung	5
4. Faktor XIII und Wundheilung	5
5. Faktor-XIII-Mangel	6
6. Nachweisverfahren	7
III. Splenektomie	
1. Indikation	9
2. Folgeerscheinungen	10
IV. Bestimmung des Gerinnungsfaktors XIII	
a) bei splenektomierten Personen	
1. Patientengut	12
2. Probengewinnung	13
3. Methode	13
4. Durchführung des Tests	15
b) bei Kaninchen vor und nach Splenektomie	
1. Material und Methode	16
2. Durchführung des Tests	17
V. Ergebnisse	
1. Faktor-XIII-Werte bei splenektomierten Personen	19
2. Faktor-XIII-Werte bei Vergleichspersonen	20
3. Mittelwerte der relativen Faktor-XIII-Konzentrationen	21
4. Faktor-XIII-Werte bei Kaninchen	22
VI. Diskussion	23
VII. Zusammenfassung	27
VIII. Anhang	
1. Anamnestische Angaben zu den Patienten	29
2. Literaturangaben	36



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Einleitung und Aufgabenstellung

Eine ausreichende Plasmakonzentration an Blutgerinnungsfaktor XIII ist nicht nur für eine regelrechte Hämostase, sondern auch, was erst die Forschung der letzten Jahrzehnte zutage brachte, für die im Rahmen der Wundheilung ablaufenden reparativen Prozesse unerlässlich.

Als Begleiterscheinung zahlreicher chronischer Organerkrankungen bildet sich ein Faktor-XIII-Mangel-Syndrom heraus, das, neben dem seltenen hereditären Faktor-XIII-Mangel, eine Ursache von Wundheilungsstörungen darstellt, die in den letzten Jahren zunehmend klinisches Interesse beansprucht; nicht zuletzt deshalb, weil es möglich ist, die relative Plasmakonzentration des Faktors XIII mit erträglichem Aufwand zu bestimmen.

Das gehäufte Auftreten von Wundheilungsstörungen nach Splenektomie, ebenso wie die vereinzelt geäußerten Klagen milzloser Personen, hinsichtlich einer Verzögerung der Wundheilung nach Bagateltraumen, lassen an eine ätiologische Beteiligung des Gerinnungsfaktors XIII denken und erfordern zumindest den Ausschluß eines durch Splenektomie erworbenen Faktor-XIII-Mangels.

Im Rahmen einer klinischen Nachuntersuchung von 21 ehemaligen Patienten der Klinik war zu prüfen, ob ein erniedrigter Faktor-XIII-Spiegel noch Jahre nach einer Splenektomie zu messen war und ob diese Werte mit den Angaben über eine verschlechterte Wundheilung übereinstimmen.

Im positiven Falle könnte der Faktor-XIII-Spiegel als Indikator für Wundheilungsstörungen gelten und somit gutachterliche Bedeutung erlangen.

II. Blutgerinnungsfaktor XIII

1. Historischer Überblick

Die Bedeutung freier Calcium-Ionen für die Gerinnselstabilisierung konnte bereits 1923 von Barkan und Gaspar (1) nachgewiesen werden. Studien über das Lösungsverhalten von Fibringerinnseln in verdünnten Säuren und Basen bewogen 1944 Robbins (30) zur Annahme eines speziellen Faktors im Blut, der für die Gerinnselstabilisierung verantwortlich sei, und er nannte ihn "Serumfaktor". 1948 gelang es Laki und Lorand (18), diese Vermutung zu bestätigen. Ihre Untersuchungen in gereinigten Testsystemen zeigten, daß es zwei Arten von Fibringerinnseln gibt. Aus Fibrinogen, Thrombin, Ca-Ionen und einer Plasmakomponente bestehendes Fibrin ist stabiler als das lediglich aus Thrombin, Fibrinogen und Ca-Ionen gebildete. Loewy (24) identifizierte 1961 den isolierten Plasmafaktor als Enzym mit Transaminasewirkung. 1963 erfolgte die Anerkennung des fibrinstabilisierenden Plasmaenzyms durch das International Committee on Thrombosis and Haemostasis unter der Bezeichnung "Blutgerinnungsfaktor XIII".

Die klinische Bedeutung des fibrinstabilisierenden Faktors (FSF) wurde erstmals offenbar als Duckert (9) 1960 die kongenitale hämorrhagische Diathese eines Patienten auf einen angeborenen Faktor-XIII-Mangel zurückführen konnte.

2. Chemische und biologische Eigenschaften

Der fibrinstabilisierende Faktor ist ein Plasmaprotein mit einem Molekulargewicht von 340000, welches zusammengesetzt ist aus jeweils zwei identischen Untereinheiten A bzw. a (MG 80000) und einer Unter-

einheit S bzw. b (MG 180000). Die Summenformel lautet A_2S bzw. a_2b .

Diese Polypeptidketten sind durch nicht-kovalente Bindung verknüpft. Die Unterheit A enthält das aktive Zentrum, während die Unterheit S lediglich als Transportprotein zu dienen scheint.

Die Halbwertszeit im menschlichen Blut wird mit 4 - 7 Tagen (27) angegeben. Die Durchschnittskonzentration liegt bei 2 mg/100ml.

Enzyme mit fibrinstabilisierender Wirkung finden sich daneben auch in Erythrozyten, Arterienwänden, der Plazenta, verschiedenen anderen Geweben und vor allem in Thrombozyten. Dabei soll der thrombozytäre FSF mit den aktivierbaren Untereinheiten des plasmatischen identisch sein. Summenformel A_2 bzw. a_2 . Der Gesamtgehalt des Blutes an aktivierbarem Faktor XIII verteilt sich etwa im Verhältnis 1:1 auf Plasma und Thrombozyten. Umstritten ist jedoch, ob und inwieweit das Plättchenenzym an der physiologischen Gerinnungsbildung beteiligt ist (14, 26).

Als Synthesort des thrombozytären Faktors gelten die Megakariozyten des Knochenmarks, während der Ursprungsort des plasmatischen bisher nur vermutet werden kann. Aufgrund klinischer Beobachtungen bei Organerkrankungen kommen vor allem Leber und Knochenmark in Frage.

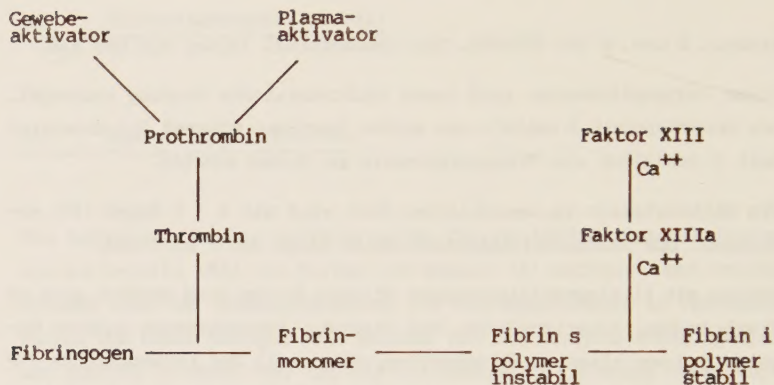


Abb. 1 Schematische Darstellung der plasmatischen Blutgerinnung und Fibrinstabilisierung

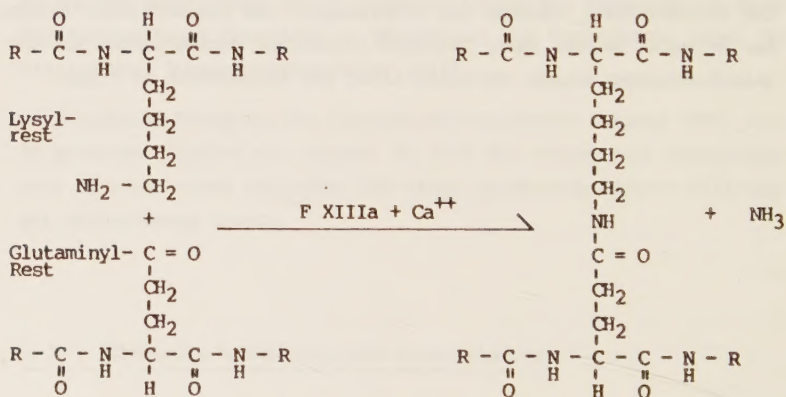


Abb. 2 Durch Transamidierung wird Fibrin s in Fibrin i übergeführt

3. Mechanismus der Fibrinstabilisierung

Im letzten Schritt der während der Blutgerinnung ablaufenden Kaskade chemischer Reaktionen wird lösliches Fibrin in unlösliches übergeführt. Der Gerinnungsfaktor XIII liegt im Plasma als inaktives Proenzym vor. In Anwesenheit von Thrombin und Ca-Ionen dissoziieren zunächst die Untereinheiten A und S. Durch Abspaltung kurzer Peptidstränge von der aktivierbaren Untereinheit A durch Thrombin (limitierte Proteolyse) erfolgt die Freilegung der aktiven Zentren des Enzyms.

Der so gebildete Faktor XIIIa bewirkt nunmehr die intramolekulare Quervernetzung der aus Fibrinogen unter Einwirkung von Thrombin gebildeten Fibrinogenpolymere. Unter Abspaltung von Ammoniak werden zwischen den einzelnen Fibrinsträngen gamma-Glutamyl-Gruppen mit epsilon-Lysyl-Gruppen peptidartig verknüpft. Diese Strukturveränderung führt zu erhöhter mechanischer Festigkeit, geringerer Löslichkeit in verdünnten Säuren und Basen und zu einer erhöhten Resistenz gegenüber fibrinolytischen Einflüssen.

4. Faktor XIII und Wundheilung

Als Grundvoraussetzung für eine ungestörte Wundheilung kann die Ausbildung eines quantitativ ausreichenden und qualitativ intakten Plättchen-Fibrin-Thrombus angesehen werden.

Zahlreiche experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, daß dem Faktor XIII eine über die Hämostase hinausgehende Bedeutung für die Wundheilung zukommt. Während der proliferativen Phase des Wundheilungsprozesses (ca. 5. - 10. Tag nach dem Trauma) kommt es zum beschleunigten Einsprossen von Fibroblasten in stabilisierte Fibringe-

rinnsel (17). Deren Syntheseprodukt, das Kollagen, ist maßgebend für die Festigkeit des Wundverschlusses.

Fibronektin (cold insoluble globuline), ein von Fibroblasten gebildetes und ständig an die Oberfläche der Zelle abgegebenes Protein, fördert die Adsorption von Fibroblasten an Fibrin und Kollagenfibrillen, wodurch sich die Zellteilungsrate der Fibroblasten erhöht. Der fibrinstabilisierende Faktor nimmt einen günstigen Einfluß auf diese Vorgänge (28).

Auch die Quervernetzung der Kollagenfibrillen wird durch den Gerinnungsfaktor XIII in qualitativer und quantitativer Hinsicht modifiziert. (33).

Fibroblastenkulturen weisen in Faktor-XIII-Mangel-Medien Wachstumsdefekte auf, die bei Zugabe des Gerinnungsfaktors nicht auftreten (2).

5. Faktor-XIII-Mangel

Grundsätzlich können drei Formen des Mangels an Gerinnungsfaktor XIII unterschieden werden. Der hereditäre Mangel beruht auf einem Enzymdefekt und ist zugleich die schwerste Form. Ein erworbener Faktor-XIII-Mangel findet sich bei Erkrankungen, die zu einer verminderten Synthese oder zu einem erhöhten Verbrauch des Gerinnungsfaktors führen. Ein relativer Faktor-XIII-Mangel kann sich infolge gesteigerten Bedarfs einstellen, etwa nach größeren operativen Eingriffen oder Polytraumen. Er ist demgemäß nur vorübergehend.

Bisher sind etwa 100 Fälle mit angeborenem Faktor-XIII-Mangelsyndrom bekannt geworden. Das Leiden wird autosomal-dominant vererbt (25). Typischerweise fallen bereits Neugeborene durch lange anhaltende Nabelschnurblutungen auf. Im späteren Lebensalter kommt es zu Blutungskomplikationen und Wundheilungsstörungen nach Traumen und Operationen, Hämatomen und Suggilationen sowie weiteren Zeichen einer

hämorrhagischen Diathese. Eine vitale Bedrohung entsteht durch die Neigung zu intrakraniellen Blutungen. Bei diesen Personen ist eine lebenslange Substitutionstherapie mit Faktor-XIII-Konzentrat angezeigt, da die hämostatisch wirksame Konzentration im Plasma nur zwischen 2 und 10 % der Norm beträgt.

Nussbaum und Morse (29) nannten bereits 1964 eine Reihe von Krankheiten, die zu einer erworbenen Minderung der Faktor-XIII-Aktivität führen können. Dazu zählen akute und chronische Lebererkrankungen, solide Tumore ohne Metastasierung, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, akute und chronische Niereninsuffizienz und insbesondere Malignome mit Lebermetastasierung und die akute Leukämie.

Neben der Synthesestörung als Ursache eines erworbenen Faktor-XIII-Mangels ist die Hemmung des Enzyms durch Autoantikörper (22), sowie der beschleunigte Umsatz im Verlauf akuter und chronischer intravasaler Gerinnungsvorgänge (23) (Verbrauchskoagulopathie) beschrieben worden.

Nach abdominalchirurgischen Eingriffen kommt es regelmäßig zu einem Anfall der Faktor-XIII-Werte zwischen dem 2. und 6. p.o. Tag mit anschließender langsamer Normalisierung (12, 13). Bleibt der Wiederanstieg aus, so treten Wundheilungsstörungen häufiger auf, insbesondere die gefürchtete Bauchwandruptur (11, 31).

6. Nachweisverfahren

Es sind mehrere Bestimmungsmethoden zum Nachweis des Gerinnungsfaktors XIII entwickelt worden, welche sich hinsichtlich des erforderlichen Aufwands und der Aussagekraft voneinander unterscheiden.

Die einfachen Gerinnsellösetests, mit denen der Nachweis des fibrinstabilisierenden Faktors überhaupt zum ersten Mal gelang, erlau-

ben die Erkennung eines ausgeprägten Faktor-XIII-Mangels, bei dem die Fibrinstabilisierung nahezu vollständig unterbleibt. Nach Zugabe von Harnstoff, Harnstoffoxalat und Monochloracetat löst sich das in vitro gebildete Fibringerinnsel auf.

Die Transglutaminaseaktivität des fibrinstabilisierenden Faktors wird autoradiographisch nachgewiesen über den enzymatisch vermittelten Einbau von radioaktiv markierten Aminosäuren in Casein (9). Mit hochspezifischen Antiseren gegen die Untereinheiten A und S des Gerinnungsfaktors XIII können diese quantitativ durch Immunelektrophorese bestimmt werden (19). Abgesehen vom erheblichen Aufwand, der mit beiden Verfahren verbunden ist, drücken die damit erzielten Ergebnisse nicht unbedingt die biologische Wirksamkeit aus. Denn die Übereinstimmung von Enzymaktivität an künstlichen Substraten und Fibrinstabilisierung in vivo ist nicht zweifelsfrei erwiesen, und mit der immunologischen Methode werden auch biologisch inaktive Bruchstücke erfaßt, solange sie Antigencharakter besitzen.

Die von Bohn und Haupt (6) angegebene Methode zur Bestimmung der Faktor-XIII-Aktivität in vitro stellt eine Kombination aus immunologischem Verfahren und physikalischem Löslichkeitstest dar. Durch abgestuften Zusatz eines hochspezifischen Antiserums gegen die Untereinheit A des Gerinnungsfaktors wird die Fibrinstabilisierung soweit gehemmt, daß nach Zugabe von Monochloracetat das Gerinnsel aufgelöst wird. Dieses Verfahren ist leicht reproduzierbar und das für klinische Belange gebräuchlichste. Es wird als semiquantitativ eingestuft.

Ähnlich im Prinzip sind der Faktor-XIII-Verdünnungstest nach Josso et al. (15) und der Monochloracetat-Toleranztest nach Duckert und Sigg (32), die ebenfalls auf einer Hemmung der Transaminaseaktivität des Gerinnungsfaktors XIII beruhen.

III. Splenektomie

1. Indikation

Nach Bedacht und Stich (3) ergibt sich die vitale chirurgische Indikation zur Splenektomie bei traumatischer Milzruptur (allerdings stellt diese oft nur noch eine relative Indikation dar) und bei Spontanruptur als Folge einer Splenomegalie.

Eine relative chirurgische Indikation besteht im Rahmen der erweiterten Organresektion bei intraabdominellen Karzinomen, bei Tumoren der Milz, isolierten Milzerkrankungen sowie bei Splenomegalien als Folge einer portalen Hypertonie.

Eine Reihe internistischer Krankheitsbilder kann ebenfalls die Extirpation der Milz erforderlich machen. Dazu zählen die hereditäre Sphärozytose, die idiopathische thrombozytopenische Purpura (Morbus Werlhof) und der Hypersplenismus bei krankheitsdominanter Milz. Mit guten Ergebnissen ist auch bei der Eliptozytenanämie, der erworbenen hämolytischen Anämie und dem Felty-Syndrom zu rechnen.

Beim Morbus Hodgkin wird die Splenektomie sowohl aus therapeutischen als auch aus diagnostischen Gründen durchgeführt.

Daneben gibt es zahlreiche Erkrankungen des hämopoetischen und lymphatischen Systems, die im Einzelfall eine Indikation zur Splenektomie darstellen.

2. Folgeerscheinungen

Trotz intensiver Bemühungen ist es bis heute nicht gelungen, die Bedeutung der Milz für den Gesamtorganismus in allen Einzelheiten zu erfassen. Dies liegt zum einen an der begrenzten Tauglichkeit des Tierversuchs für die experimentelle Milzforschung, da sich das Organ bei den meisten Tierarten wesentlich von der menschlichen Milz unterscheidet. Zum anderen stellt die "funktionelle Unscheinbarkeit" (Begemann) der Milz ein Hindernis dar: die Splenektomie braucht beim Menschen keine wesentlichen Folgen zu zeigen.

Die Milz ist ein lymphatisches Organ, das in den Blutkreislauf eingeschaltet ist. Aus dem Wegfall der Milzfunktionen ergeben sich für die Blutbestandteile mehr oder weniger ausgeprägte Veränderungen, die postoperativ, vorübergehend oder zeitlebens nachgewiesen werden können. Bei über 90 % der Splenektomierten finden sich im peripheren Blutausschlag Howell-Jolly-Körperchen. Hierbei soll es sich um Chromatinreste handeln, die physiologischerweise in der Milz eliminiert werden. Ihr Auftreten ist derart charakteristisch, daß ein Fehlen für das Vorhandensein von Nebenmilzen spricht. Unmittelbar postoperativ kommt es regelmäßig zu einem Anstieg der Granulozytenzahl, welche sich in den meisten Fällen innerhalb weniger Wochen wieder normalisiert. Lymphozytose, Eosinophilie und Monozytose werden gelegentlich als dauernde Spätveränderung registriert (4). Auch die Zahl der Blutplättchen steigt nach Splenektomie an, in Einzelfällen bis auf pathologische Werte. Im weiteren Verlauf sinkt sie in unterschiedlichem Maße ab, wobei jedoch meist eine mäßige Thrombozytose bestehen bleibt. Erklärt wird dieses Phänomen durch den Wegfall der Speicherfunktion der Milz für Thrombozyten.

Vorübergehend kann auch die Thrombozytenmorphologie verändert sein. Für eine Thrombozytenfunktionsstörung spricht der pathologische Ausfall des Plättchenaggregationstests und die eingeschränkte Thrombozytenausbreitungsfähigkeit bei einer Reihe von Patienten (20). Lennert (21) konnte bei 18 von 20 untersuchten splenektomierten Gesunden eine

deutliche Verminderung der Ig-M-Fraktion im Serum nachweisen. Allerdings konnte dieses Ergebnis von anderer Seite nicht bestätigt werden. Ebenso umstritten ist die damit in Zusammenhang stehende Infektionsgefährdung. Während bei Erwachsenen allenfalls eine transitorische Abwehrschwäche bis zur Übernahme der immunologischen Milzfunktion durch andere Teile des lymphatischen Systems angenommen wird, steigt bei Kindern und Jugendlichen das Risiko für schwere bakterielle Infektionen sprunghaft an. Eine Splenektomie soll hier möglichst vermieden werden.

Blutgerinnung und Gerinnungsfaktoren bleiben, soweit sie bisher untersucht worden sind, weitgehend unverändert. Nach Untersuchungen von Butler (7) entsprechen die Schwankungen der Gerinnungsparameter Thrombinzeit und PTT, der Konzentration der Gerinnungsfaktoren I, II, V, VIII und X in der prä-, peri- und postoperativen Phase denen bei anderen Oberbaucheingriffen.

Darüberhinaus werden bei einem großen Teil des splenektomierten Patientenguts Klagen über Magenbeschwerden, Alkoholunverträglichkeit und Minderung der geistigen und körperlichen Leistungsfähigkeit laut. Ein kausaler Zusammenhang ist dabei nicht ohne weiteres erkennbar. Schließlich weist Begemann auf die "Beobachtung einer häufig gestörten Wundheilung nach Splenektomie, für die mehrere Erklärungen, wie vermehrte Cortisonausschüttung, Verbrauchskoagulopathie, Mangel an Faktor XIII oder Mangel an Ig M angegeben werden" (5), hin.

IV. Bestimmung des Gerinnungsfaktors XIII

a) bei splenektomierten Personen

1. Patientengut

Für die Bestimmung der Gerinnungsfaktor-XIII-Konzentration im Plasma stellten sich 21 Personen zur Verfügung, die alle an der Chirurgischen Poliklinik München unter verschiedenen Indikationen splenektomiert worden waren. Die Probenentnahmen erfolgten in der Zeit von März bis Mai 1982. 14 Patienten waren männlichen und 7 weiblichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter lag bei 47,5 (15 - 74) Jahren, bei den Männern betrug es 48,0 (21 - 71) Jahre, bei den Frauen 46,5 (15 - 74) Jahre. Der Eingriff lag im Mittel 10,5 (1 - 17) Jahre zurück.

In 7 Fällen stellte die Indikation zur Splenektomie ein Abdominaltrauma mit Verletzung der Milz dar. In weiteren 7 Fällen gab eine erhebliche Splenomegalie Anlaß zur Entfernung des Organs, wobei allein in 4 Fällen eine Leberzirrhose mit portaler Hypertonie zugrunde lag. Vier Milzextirpationen wurden im Rahmen von Resektionen bei entzündlichen Oberbaucherkrankungen vorgenommen. Zweimal lag eine hereditäre Sphärozytose und einmal eine Milzzyste vor.

Eine postoperative Wundheilungsstörung im weitesten Sinne ließ sich bei 7 Personen (33 %) anamnestisch eruieren. Es handelt sich hierbei in 5 Fällen um Fistelbildung im Wundbereich, je einmal um einen Wundinfekt und einen Narbenbruch. Ein "Platzbauch" trat in keinem Fall auf.

Vier Personen gaben auf Befragen an, seit der Splenektomie eine Verzögerung der Wundheilung nach Bagatelltraumen und eine gesteigerte

Hämatomneigung festgestellt zu haben. Zum Zeitpunkt der Untersuchung lag bei keinem Patienten eine akute Erkrankung vor, für Allgemeinerkrankungen außer den anamnestisch bekannten ergaben sich keine Hinweise.

Als Vergleichsgruppe diente ein Kollektiv von 9 gesunden Personen im Alter von 25 bis 33 Jahren, bei denen weder eine Splenektomie noch Wundheilungsstörungen in der Vorgeschichte genannt wurden.

2. Probengewinnung

Bei jedem der insgesamt 30 Probanden wurden aus einer peripheren Vene 9 ml Blut mit einer Spritze entnommen, in welcher 1 ml einer sterilen 0,1-molaren Natriumcitrat-Lösung vorlag. Nach Zugabe von 0,1 ml Proteaseinhibitor (Aprotinin) wurde das decalcifizierte Vollblut bei 3000 U/min. für 10 Minuten zentrifugiert. Das auf diese Weise gewonnene thrombozytenarme Plasma wurde anschließend abpipettiert und bis zur späteren Faktor-XIII-Bestimmung bei -20 Grad Celsius eingefroren.

3. Methode

Die Bestimmung des Gerinnungsfaktors XIII erfolgte nach der von Bohn und Haupt (6) angegebenen Methode. Sie beruht auf einer abgestuften Hemmung der Transglutaminasewirkung des Faktors XIII. Die Enzymhemmung erfolgt durch ein hochspezifisches Antiserum gegen die Untereinheit A, welches aus Kaninchen gewonnen wird.

Mit physiologischer Kochsalzlösung werden verschiedene Verdünnungsstufen des Antiserums hergestellt und dem Testplasma zugemischt. Nach

Zusatz von Ca-Ionen und Thrombin tritt Gerinnselbildung ein. Anschließend umspült man das Koagel mit verdünnter Monochloressigsäure und stellt, nach einer definierten Einwirkungszeit, die Gerinnselauflösung in den einzelnen Probeansätzen fest. Bestimmt wird derjenige Antiserum-Titer, der die Faktor-XIII-Aktivität gerade noch zu hemmen vermag, also zu einer vollständigen Auflösung des Gerinnsels führt. Als Referenz dient ein Human-Mischplasma aus einem Pool mehrerer gesunder Spender (nach DIN 58910), dessen Faktor-XIII-Konzentration gleich 100 % gesetzt wird.

Wegen der Linearität der Beziehung zwischen dem Faktor-XIII-Gehalt des zu untersuchenden Plasmas, und der zu seiner Hemmung notwendigen Antiserum-Konzentration, kann dieser relativ zu dem des Standards gemäß folgender Beziehung angegeben werden:

$$\text{Faktor-XIII-Aktivität des Testplasmas} = \frac{\text{Verdünnungsfaktor für Mischplasma}}{\text{Verdünnungsfaktor für Testplasma}} \times 100 \%$$

Zur Durchführung des Tests werden folgende Reagenzien benötigt:

- 1) Proteaseninhibitor (z.B. Aprotinin)
- 2) Spezifisches Anti-Faktor-XIII-Serum vom Kaninchen
- 3) Kalziumhaltige Thrombinlösung:
1 Ampulle Testthrombin mit 60 NIH-Einheiten wird in 3,5 ml einer 0,05-molaren Calciumchlorid-Lösung gelöst
- 4) Monochloressigsäure 1 %
- 5) Standard-Human-Mischplasma

Nicht unerwähnt bleiben sollen einige Nachteile dieses Testsystems, welche die Brauchbarkeit in einigen Fällen in Frage stellen.

Die gemessenen Faktor-XIII-Konzentrationen sind vom Fibringehalt des Testplasmas abhängig. Bei Dysfibrinogenämien werden fälschlich zu hohe oder zu niedrige Werte bestimmt. Das Ausmaß der Gerinnselauflösung ist in manchen Fällen schwierig zu beurteilen. Auch müssen

Säurelöslichkeit in vitro und Resistenz gegenüber fibrinolytischer Aktivität in vivo nicht zwangsläufig übereinstimmen. Schließlich kann die Faktor-XIII-Konzentration im Plasma nicht absolut, sondern nur in Relation zu der eines Standardplasmas angegeben werden.

4. Durchführung des Tests

In 11 Reagenzröhrchen werden jeweils 0,1 ml Anti-Faktor-XIII-Serum mit entsprechenden Mengen physiologischer Kochsalzlösung versetzt, so daß sich eine Verdünnungsreihe gemäß dem folgenden Schema ergibt. Nach Eichung mit Standard-Human-Plasma können den einzelnen Verdünnungsstufen die Prozentwerte der Faktor-XIII-Aktivität zugeordnet werden.

Reagenzröhrchen Nr.	Verdünnungsstufe	Faktor XIII in %
1	1 : 8	120
2	1 : 10	100
3	1 : 11	90
4	1 : 12	80
5	1 : 14	70
6	1 : 16	60
7	1 : 20	50
8	1 : 25	40
9	1 : 33	30
10	1 : 50	20
11	1 : 100	10

0,1 ml jeder dieser verdünnten Lösungen des Antiserums wird mit 0,2 ml des zu untersuchenden Plasmas vermischt und bis zum vollständigen Ablauf der Antigen-Antikörper-Reaktion bei Raumtemperatur für 30 Minuten inkubiert. Durch Zugabe von 0,1 ml Thrombin-Calciumchloridlösung wird anschließend die Gerinnelsbildung ausgelöst. Dazu bleibt der Ansatz für 60 Minuten stehen. Durch Zugabe von 3,0 ml einer 1 %igen Monochloressigsäure-Lösung wird die Gerinnelsbildung eingeleitet. Mit einem Glasstäbchen trennt man das Koagel vorsichtig von der Wand des Reagenzglases ab, so daß es von allen Seiten umspült wird. Die Reagenzgläser werden mit Gummistopfen verschlossen und alle 10 Minuten, unter Vermeidung von Schaumbildung, zweimal gekippt, um ein Festkleben der Gerinnels am Glasboden zu verhindern.

Nach 90 Minuten werden die Ergebnisse abgelesen, d.h. für jede einzelne Plasmaprobe diejenige Verdünnungsstufe des Anti-Faktor-XIII-Serums ermittelt, bei der sich das Gerinnel gerade noch gelöst hat.

b) bei Kaninchen vor und nach Splenektomie

Um zu klären, ob sich bei Tieren Anhaltspunkte für eine Veränderung des Faktor-XIII-Spiegels nach Splenektomie ergeben, wurde eine stichprobenartige Untersuchung an Kaninchen durchgeführt.

1. Material und Methode

Fünf gesunden Kaninchen wurden 5 Kaninchen gegenübergestellt, die 6 - 8 Wochen vorher zu experimentellen Zwecken splenektomiert worden waren, den Eingriff komplikationslos überstanden hatten und zum Zeit-

punkt der Probenentnahme ebenfalls gesund waren. Als Bestimmungsmethode wurde der Faktor-XIII-Verdünnungstest nach Josso (15) angewandt.

Zur Probengewinnung wurde von jedem Kaninchen 4,5 ml Blut aus einer hyperämisierten Ohrvene entnommen, mit 0,5 ml Natriumcitrat-Lösung vermischt und bei 3000 U/min. zentrifugiert, das Plasma abpipettiert und bis zur späteren Bestimmung bei -20 Grad Celsius eingefroren.

2. Durchführung des Tests

Von jeder Citratplasma-Probe wird mit Veronalacetat-Pufferlösung eingestellt auf pH 7,35 eine Verdünnungsreihe mit den Titern 1:2, 1:4, 1:8, ... , 1:256 angesetzt. Durch Zusatz von Faktor-XIII-freiem Fibrinogen und Kalzium-Thrombin-Lösung erfolgt in jedem Ansatz Gerinnungsbildung. Nach Inkubation über 30 Minuten bei 37 Grad Celsius werden die Gerinnsel mit 5 ml 5 %iger Monochloressigsäure-Lösung umspült. Nach weiteren fünf Minuten kann das Ergebnis abgelesen werden. Es wird die höchste Verdünnungsstufe aufgesucht, bei der das Gerinnsel nicht aufgelöst worden ist. Der auf diese Weise erhaltene Wert stellt ein relatives Maß der Faktor-XIII-Plasmakonzentration dar.

Folgende Reagenzien werden für diesen Test benötigt:

- 1) Fibrinogen, gereinigt, F-XIII-frei, 4 g/l
- 2) Kaolinsuspension, 10 g/l
- 3) Kalzium-Thrombin-Lösung, ca. 5000 NIH/l
- 4) Veronalacetat-Puffer, pH 7,35
- 5) 5 %ige Monochloressigsäure

V. Ergebnisse

Als Normbereich für den Gerinnungsfaktor XIII gelten Konzentrationen, die 70 % des Standard-Humanplasma-Gehalts an Faktor XIII nicht unterschreiten. Dieses Kriterium erfüllten 20 von 21 Patienten. Lediglich ein Proband lag mit 60 % der Norm darunter, damit allerdings in einem Bereich, der nicht eindeutig pathologisch ist. Wie zu erwarten war, lag bei allen Vergleichspersonen die Faktor-XIII-Aktivität im Normbereich.

Die Ergebnisse sind zunächst für Splenektomierte und Vergleichspersonen in einer Übersicht dargestellt. Es folgt eine Tabelle, in der die Mittelwerte aller Probanden, beider Gruppen und der gebildeten Untergruppen (männlich/weiblich, Indikation: Trauma/andere Indikation, Leberzirrhose/keine Leberzirrhose) aufgeführt sind.

Anschließend sind die im Tierexperiment ermittelten Faktor-XIII-Werte dargestellt. Fünf splenektomierten gesunden Kaninchen wurden fünf nichtsplenektomierte Kaninchen derselben Rasse gegenübergestellt.

Im Anhang werden die Ergebnisse der splenektomierten Patienten einzeln, im Zusammenhang mit anamnestischen Angaben, wiedergegeben.

Auf eine eingehende statistische Auswertung wurde wegen der Eindeutigkeit des Ergebnisses und der relativ geringen Patientenzahl verzichtet.

1. Faktor-XIII-Werte bei splenektomierten Personen

Nr.	Name	Geb.-Datum	Geschlecht	F XIII in %
1	D. K.	06.04.1921	m	100
2	E. R.	08.06.1952	m	90
3	E. W.	04.10.1954	w	100
4	H. J.	15.01.1920	m	100
5	K. M.	11.09.1923	m	120
6	K. E.	20.07.1933	m	100
7	L. R.	27.05.1960	m	120
8	L. M.	25.05.1910	m	60
9	M. A.	10.12.1930	m	100
10	P. J.	03.01.1925	m	120
11	S. J.	15.07.1941	m	120
12	S. M.	25.12.1948	m	120
13	S. M.	01.03.1958	m	120
14	S. K.	25.12.1914	w	90
15	S. B.	13.03.1926	m	120
16	S. A.	17.06.1907	w	80
17	S. G.	13.06.1942	w	120
18	S. G.	10.07.1966	w	120
19	S. A.	12.12.1938	w	120
20	U. K.	08.04.1908	m	100
21	V. H.	28.12.1920	w	120

2. Faktor-XIII-Werte bei Vergleichspersonen

Nr.	Name	Geb.-Datum	Geschlecht	F XIII in %
1	A. R.	10.04.1951	m	90
2	B. H.	14.05.1957	m	80
3	B. U.	06.09.1955	w	100
4	B. F.	03.07.1953	m	100
5	D. L.	06.02.1953	m	120
6	D. M.	08.06.1950	m	120
7	E. J.	18.09.1956	m	90
8	H. F.	16.04.1954	w	80
9	H. I.	03.11.1953	m	120

3. Mittelwerte der relativen Faktor-XIII-Konzentrationen

Splenektomierte insges.	n = 21	106,7 %
Vergleichsgruppe	n = 9	100,0 %

männlich	n = 14	106,5 %
weiblich	n = 7	107,0 %

Indikation: Trauma	n = 7	111,5 %
andere Indikation	n = 14	104,3 %

Lebercirrhose	n = 4	90,0 %
keine Lebercirrhose	n = 17	110,6 %

4. Faktor-XIII-Werte bei Kaninchen

Splenektomierte Kaninchen	Nr.	Titer
	1	1 : 64
	2	1 : 32
	3	1 : 64
	4	1 : 32
	5	1 : 128

Vergleichsgruppe	Nr.	Titer
	1	1 : 64
	2	1 : 64
	3	1 : 32
	4	1 : 128
	5	1 : 64

VI. Diskussion

In den vergangenen Jahrzehnten wurde von chirurgischer Seite in der Literatur immer wieder Mitteilung gemacht, daß nach Splenektomie, gegenüber vergleichbaren Oberbaucheingriffen Wundheilungsstörungen gehäuft auftreten. Gerhart und Scior (10) hatten in ihrem Patientengut bei 79 Splenektomien 2 komplette Wundrupturen, was 2,5 % ausmacht, gegenüber 4 Wundrupturen bei 1285 Eingriffen an den Gallenwegen, einer Quote von 0,3 %. Die Rupturhäufigkeit nach Splenektomie war sogar höher als nach Eingriffen bei Magen- und Dickdarmkarzinomen.

Lennert et al. (21) mußten bei 16 von 137 milzextirpierten Patienten postoperative Wundheilungsstörungen (Wundinfekte und mehr oder minder vollständige Wund- oder Nahtdehiszenz) feststellen. Dies entspricht einer Rate von 11,8 % und liegt damit weit über der bei vergleichbaren Oberbaucheingriffen.

H.J. Streicher (34) machte die Feststellung, daß in seinem Krankengut bei 163 Splenektomien Nahtdehiszenz sechsmal häufiger auftrat als bei Operationen mit rechtsseitigem Rippenbogenrandschnitt. Bei seinen Tierversuchen waren nach Splenektomie bei Ratten keine Wundheilungsstörungen zu beobachten, während beim Hund in 10 % und bei Kaninchen in 30 % der Fälle Nahtdehiszenzen auftraten. Die Heilung experimentell gesetzter flächenhafter Hautwunden an Kaninchen war bei splenektomierten Tieren gegenüber der Kontrollgruppe gestört, und zeigte ähnliches Verhalten, wie es nach übermäßiger Zufuhr von Corticoiden zu beobachten ist. Streicher schloß daraus auf eine antagonistische Wirkung der Milz auf den Hypophysenvorderlappen und damit auf die Ausschüttung von Nebennierenrindenhormonen. Allerdings konnte diese Hypothese nicht bestätigt werden.

Auch Lennert (21) glaubte die Ursache für "unklares Milzfielber, Wundinfekt oder Wundheilungsstörungen in Form von Nahtdehiszenzen" gefunden zu haben. Bei einigen seiner splenektomierten Patienten war eine deutliche Minderung der Ig-M-Makroglobuline im Serum nachzuweisen. Er

schließt daraus, daß "die Milz als Bildungsort vor allem der Antikörper der IgM-Klasse in Frage kommt" und der splenektomiebedingte "Wegfall der IgM-bildenden Zellen ... im Verlauf des weiteren Lebens vom Organismus nicht mehr vollständig ausgeglichen wird." Doch kamen andere Untersucher zu anderen Ergebnissen, so daß auch diese Hypothese keine allgemeine Anerkennung finden konnte.

Als weitere Ursache für Wundheilungsstörungen nach Splenektomie werden im Schrifttum die Operationstechnik (Schnittführung, Hakenzug), Grundkrankheit, Hypo- und Dysproteinämie, Fibrinmangel, Medikamente sowie allgemeine Faktoren (Alter, Geschlecht etc.) angegeben.

Neueren Untersuchungen zufolge bleiben gehäufte Wundheilungsstörungen nicht auf die unmittelbar postoperative Phase der Splenektomie beschränkt. Brückner und Kleinschmidt (16) fanden anlässlich einer Nachuntersuchung von 31 Patienten bei 6 Personen (ca. 20 %) anamnestische Hinweise für eine persistierende Verschlechterung der Wundheilung. Die Splenektomie lag bei diesen, im übrigen gesunden, Patienten bereits mehrere Jahre zurück. Nachdem operationstechnische Gesichtspunkte als Ursache wegfallen, muß in erster Linie an einen splenektomiebedingten Funktionsausfall im multifaktoriellen Geschehen der Wundheilung gedacht werden.

Seit die Bedeutung des Gerinnungsfaktors XIII für die ungestörte Wundheilung erkannt worden ist, richtet sich das Augenmerk bei Wundheilungsstörungen zunehmend auf die Erfassung von Faktor-XIII-Mangelzuständen. Schramm et al. (31) wiesen bei Patienten mit Wundheilungsstörungen, die zu Wunddehiscenz führten in mehreren Fällen einen vorübergehenden, postoperativen Faktor-XIII-Mangel nach. So konnte es nicht ausbleiben, daß einige Autoren andeutungsweise eine Verminderung des Faktor-XIII-Spiegels als Ursache der gehäuften Wundheilungsstörungen nach Splenektomie in Erwägung zogen, wobei sie dahingestellt sein ließen, ob der unterstellte Faktor-XIII-Mangel krankheitsbedingt, operationsbedingt oder durch den Milzverlust bedingt aufzufassen sei.

Da weder der Syntheseort des plasmatischen Gerinnungsfaktors noch die Milzfunktionen in ihrer Gesamtheit bekannt sind, sollte in dieser Arbeit der Frage nachgegangen werden, inwieweit die Splenektomie langfristig den Plasmaspiegel des Gerinnungsfaktors XIII beeinflußt und inwieweit die subjektiven Klagen der splenektomierten Personen bezüglich einer verschlechterten Wundheilung seit Splenektomie mit einem verminderten Faktor-XIII-Spiegel im Plasma korrelieren. Dabei hat sich gezeigt, daß die bei 21 gesunden, milzlosen Personen ermittelten relativen Konzentrationen des Gerinnungsfaktors XIII sich nur unwesentlich von denen eines Vergleichskollektivs gesunder Personen unterscheiden. Die ermittelten Werte lagen hierbei bis auf einen im Normbereich. Eine erworbene Minderung der Faktor-XIII-Aktivität nach Splenektomie erscheint somit unwahrscheinlich.

Lediglich bei einem Patienten wurde ein im pathologischen Grenzbereich liegender Faktor-XIII-Wert bestimmt. Es handelt sich um einen gesunden Mann mit operativ saniertem Pankreasschwanzprozeß. Bemerkenswert ist die Übereinstimmung mit den Angaben des Patienten über eine Verzögerung der Wundheilung seit Splenektomie. Schon im postoperativen Verlauf traten bei ihm Wundheilungsstörungen in Form rezidivierender Fisteln im Narbenbereich auf. Möglicherweise sind die Beschwerden dieses Patienten auf eine chronische Minderung des Faktor-XIII-Spiegels zurückzuführen. Zumindest erscheint eine weitere Beobachtung angezeigt, um gegebenenfalls eine Substitutionsbehandlung mit Faktor-XIII-Konzentrat durchführen zu können. Da die anderen 3 Patienten, die ähnliche Klagen bezüglich der Wundheilung vorbrachten, Normalwerte aufweisen, im Übrigen die Fallzahl zu gering ist, um eine verlässliche Aussage zu treffen, bleibt dahingestellt, ob Wundheilungsstörungen nach Splenektomie auf einen Faktor-XIII-Mangel zurückzuführen sind. Immerhin sollte bei diesem Personenkreis ein Faktor-XIII-Mangel ausgeschlossen werden.

Ein Zusammenhang zwischen der Geschlechterzugehörigkeit und den ermittelten Werten besteht nicht; ebenso wenig hat die jeweilige Indikation zur Splenektomie einen Einfluß auf die späteren Faktor-XIII-Spiegel.

Erwartungsgemäß weisen die Patienten mit nachgewiesener Leberzirrhose verminderte Faktor-XIII-Konzentrationen auf, doch liegen alle vier noch im Normbereich, was prognostisch sicher günstig zu bewerten ist.

Berücksichtigt man die anamnestischen Angaben und postoperativen Verläufe, welche im Anhang stichwortartig wiedergegeben sind, so fällt auf, daß nach traumatisch bedingter Splenektomie postoperativ Wundheilungsstörungen seltener aufgetreten sind und Klagen über eine darüber hinaus bestehende Verzögerung der Wundheilung nach Bagatelltraumen überhaupt nicht geäußert worden sind, während bei Patienten mit hämatologischen Krankheitsbildern solche häufiger sind. Möglicherweise ist hierfür die Grundkrankheit von ausschlaggebender Bedeutung, denn gerade jene Krankheiten stellen häufig eine Indikation zur Splenektomie dar, die auch eine Beeinträchtigung der Hämostase und der reparativen Prozesse zur Folge haben können. Daher erscheint es bei diesen Patienten empfehlenswert, durch engmaschige prä- und postoperative Bestimmung des Gerinnungsfaktors XIII eine diesbezügliche Gefährdung zu erkennen und durch eine Substitutionsbehandlung mit Faktor XIII auszuschalten.

Die tierexperimentell an Kaninchen ermittelten Faktor-XIII-Werte bestätigen die in der klinischen Untersuchung an Menschen gewonnenen Ergebnisse.

Sowohl splenektomierte als auch nichtsplenektomierte Kaninchen weisen im Testansatz Plasmaverdünnungstiter von 1:64 im Mittel, mit einer Schwankungsbreite von einer Verdünnungsstufe darüber oder darunter, auf. Somit ergibt sich kein Hinweis auf eine Änderung der Faktor-XIII-Konzentration nach Splenektomie bei Kaninchen.

Da es sich hierbei um früh-postoperative Tierergebnisse handelt (im Gegensatz zu den Spätresultaten bei den Patienten), kann früh nach Splenektomie auch beim Menschen ein "steady-state" vermutet werden, so daß das Faktor-XIII-Verhalten kein spezifischer Indikator für Wundheilungsstörungen nach Splenektomie sein dürfte.

VIII. Zusammenfassung

Bei 21 gesunden Personen, denen die Milz im Durchschnitt vor etwa 10 Jahren entfernt worden war, wurde die Konzentration des Gerinnungsfaktors XIII im Plasma bestimmt. Bei 20 von 21 milzlosen Personen lagen die ermittelten Werte im Normbereich und unterschieden sich nur unwesentlich von denen einer Kontrollgruppe gesunder Personen.

Auch der Vergleich von 5 splenektomierten Kaninchen mit 5 gesunden Kaninchen erbrachte keine Anhaltspunkte für eine Änderung der Faktor-XIII-Konzentration nach Splenektomie.

Somit ist nicht mit einem erworbenen Faktor-XIII-Mangel nach Splenektomie zu rechnen.

IX. Anhang

Anamnestiche Angaben zu den Patienten

Literaturangaben

Nr. 1

Name: D. K.

Geb.-Datum: 6.4.1921

Geschlecht: m

1965 Splenektomie wegen Splenomegalie (4200 g) nach Malaria tertiana
im II. Weltkrieg

Nach Splenektomie lange Zeit bestehende Fadenfistel

1978 und 1979 Herniotomien ohne Wundheilungsstörungen

keine vermehrte Hämatombildung, gehäuft petechiale Blutungen

F XIII: 100 %

Nr. 2

Name: E. R.

Geb.-Datum: 8.6.1952

Geschlecht: m

1968 Splenektomie bei Lebercirrhose und Colitis ulcerosa

Splenektomiewunde gut verheilt, jedoch seitdem Verzögerung der
Wundheilung nach Bagatelltraumen

vermehrte Hämatombildung und gelegentlich Petechien am ganzen Körper
(wurde über einen langen Zeitraum mit Glucocorticoiden behandelt)

F XIII: 90 %

Nr. 3

Name: E. W.

Geb.-Datum: 4.10.1954

Geschlecht: w

1968 Splenektomie wegen hereditärer Sphärozytose

Eiternde Operationsnarbe, sonst gute Wundheilungstendenz

gesteigerte Hämatonneigung seit Splenektomie

F XIII: 100 %

Nr. 4

Name: H.J.

Geb.-Datum: 15.1.1920

Geschlecht: m

1972 Splenektomie nach zweizeitiger Milzruptur bei Stoß gegen den linken Oberbauch

Seit 1972 chronisch-rezidivierende Pankreatitis

keine Beeinträchtigung der Wundheilung

F XIII: 100 %

Nr. 5

Name: K.M.

Geb.-Datum: 11.9.1923

Geschlecht: m

1964 Splenektomie nach traumatischer Milzruptur bei Polytrauma im Straßenverkehr

1965 Narbenbruch; bei operativer Revision verzögerte Heilung der Operationswunde, ansonsten gute Wundheilung

vermehrte Hämatombildung

F XIII: 120 %

Nr. 6

Name: K.E.

Geb.-Datum: 20.7.1933

Geschlecht: m

1979 Splenektomie nach traumatischer Milzruptur bei stumpfer Bauchverletzung im Straßenverkehr

keinerlei Wundheilungsstörungen

F XIII: 100 %

Nr. 7

Name: L. R.

Geb.-Datum: 27.5.1960

Geschlecht: m

1965 Splenektomie nach traumatischer Milzruptur bei Polytrauma im Straßenverkehr

keine Störung der Wundheilung

F XIII: 120 %

Nr. 8

Name: L. M.

Geb.-Datum: 25.5.1910

Geschlecht: m

1976 Splenektomie im Rahmen einer Billroth-II-Magenoperation und Pankreasschwanzsektion wegen Ulcus ventriculi und chron. Pankreatitis

Postoperativ Fistelbildung im Narbenbereich, häufig rezidivierend

Seit Splenektomie schlechtere Heilungstendenz bei

Bagatelverletzungen; starke Neigung zu Hämatombildung

F XIII: 60 %

Nr. 9

Name: M. A.

Geb.-Datum: 10.12.1930

Geschlecht: m

1977 Splenektomie nach traumatischer Milzruptur bei Schlägerei

keine Störung der Wundheilung

F XIII: 100 %

Nr. 10

Name: P. J.

Geb.-Datum: 3.1.1925

Geschlecht: m

1976 Splenektomie und Hemicolektomie links bei ausgeprägter
Diverticulitis coli

Postoperativ abszendierender Wundinfekt im linken Unterbauch mit
fuchsbauartiger Fistel, seitdem ungestörte Wundheilung

F XIII: 120 %

Nr. 11

Name: S. J.

Geb.-Datum: 15.7.1941

Geschlecht: m

1962 Splenektomie wegen portaler Hypertonie bei Pfortaderstenose
Postoperativ Staphylokokkenpneumonie; bei 1969 durchgeführter
Hepatojejunostomie wegen eines extrahepatischen Ikterus bei
Verwachsungen im Abdomen: eitrige Absezdierung
gelegentlich petechiale Blutungen

F XIII: 120 %

Nr. 12

Name: S. M.

Geb.-Datum: 25.12.1948

Geschlecht: m

1977 Splenektomie nach traumatischer Milzruptur bei Motorradunfall
keine Störung der Wundheilung

F XIII: 120 %

Nr. 13

Name: S. M.

Geb.-Datum: 1.3.1914

Geschlecht: m

1973 Splenektomie und Pankreasschwanzresektion bei nekrotisierender
Pankreatitis

Postoperativ lange Zeit bestehende Fadenfistel, nach operativer
Revision Verschuß ein Jahr später

Seit Splenektomie Verzögerung der Wundheilung auf das 2 - 3fache

F XIII: 120 %

Nr. 14

Name: S. K.

Geb.-Datum: 25.12.1914

Geschlecht: w

1964 Splenektomie wegen Hepatosplenomegalie bei atrophischer
Lebercirrhose

Seit Splenektomie vermehrte Hämatombildung

F XIII: 90 %

Nr. 15

Name: S. B.

Geb.-Datum: 13.3.1926

Geschlecht: m

1979 Splenektomie bei operativer Revision einer gastrointestinalen
Gleithernie

keine Störung der Wundheilung

F XIII: 120 %

Nr. 16

Name: S. A.

Geb.-Datum: 17.6.1907

Geschlecht: w

1976 Splenektomie bei Anlage eines lienorenenalen Shunts wegen
Lebercirrhose mit Ösophagusvarizen

Postoperativ Kotfistel im Colon transversum, sonst gute Wundheilung

F XIII: 80 %

Nr. 17

Name: S. G.

Geb.-Datum: 13.6.1942

Geschlecht: w

1969 Splenektomie wegen einer Milzzyste

10 Jahre p.o.: Narbenbruchrevision der Splenektomieoperationsnarbe,
dabei schlechte Heilungstendenz

Seit Splenektomie deutliche Verzögerung der Wundheilung

F XIII: 120 %

Nr. 18

Name: S. G.

Geb.-Datum: 10.7.1966

Geschlecht: w

1981 Splenektomie wegen hereditärer Sphärozytose

Seit Splenektomie verstärkte Neigung zu Hämatombildung

F XIII: 120 %

Nr. 19

Name: S. A.

Geb.-Datum: 12.12.1938

Geschlecht: w

1964 Splenektomie nach traumatischer Milzruptur bei Unfall im
Straßenverkehr

F XIII: 120 %

Nr. 20

Name: U. K.

Geb.-Datum: 8.4.1908

Geschlecht: m

1965 Splenektomie wegen portaler Hypertonie bei Lebercirrhose

1974 Prostataresektion und 1976 Hämorrhoidenoperation, dabei

ungestörte Wundheilung

F XIII: 100 %

Nr. 21

Name: V. H.

Geb.-Datum: 28.12.1920

Geschlecht: w

1968 Splenektomie wegen Splenomegalie bei hämolytischer Anämie

unklarer Genese

keine Wundheilungsstörung

F X III: 120 %

2. Literaturangaben

- (1) Barkan, G., Gaspar, A.:
Zur Frage der Reversibilität der Fibringerinnung
II. Biochem. Z. 139 (1923) 291
- (2) Beck, E., Duckert, F., Ernst, M.:
Der Einfluß des fibrinstabilisierenden Faktors (FSF) auf
Funktion und Morphologie der Fibroblasten in vitro
Zeitschrift Zellforschung 57 (1962) 327
- (3) Bedacht, R., Stich, W. in Heberer, G. Hegemann, G.:
Indikation zur Operation, Heidelberg 1974
- (4) Begemann, H., Gehle, W.:
Die Auswirkungen der posttraumatischen Splenektomie
DMW 84 (1959) 449
- (5) Begemann, H. (Herausg.):
Klinische Hämatologie, 2. Aufl., Stuttgart 1975
- (6) Bohn, H., Haupt, H.:
Eine quantitative Bestimmung von Faktor XIII mit Anti-Faktor-
XIII-Serum
Thrombos. Diathes. haemorrh. 19 (1968) 309
- (7) Butler, M.J., Britton, B.J., Hawkey, C.:
The Coagulation and Fibrinolytic Response to Splenectomy
Surg. Gynec. Obstet. 142 (1976) 731

- (8) Duckert, F., Jung, E., Sherling, D.H.:
A Hitherto Undiscribed Congenital Haemorrhagic Diathesis
Probably Due to Fibrin Stabilizing Factor Deficiency
Thrombos. Diathes. haemorrh. 5 (1960) 179

- (9) Egbring, R., Schmidt, W., Havemann, K.:
Die vereinfachte radiologische Faktor-XIII-Bestimmung und
ihre klinische Anwendung bei kongenitalem Faktor-XIII-Mangel
Blut 27 (1973) 6

- (10) Gerhart, A., Scior, H.:
Über die Häufigkeit der Ruptur von Laparatomiewunden
Zbl. Chir. 83 (1958) 730

- (11) Gierhake, F.W., Volkmann, W., Becker, W., Schwarz, H.,
Schwick, H.G.:
Faktor-XIII-Konzentration und Wundheilung
DMW 99 (1974) 1472

- (12) Hosenfeld, D., Kaiser, N.:
Das Verhalten des Faktors XIII nach Operationen,
I. Mitteilung
Med. Welt 20 (1969) 286

- (13) Hosenfeld, D., Kaiser, N.:
Das Verhalten des Faktors XIII nach Operationen,
II. Mitteilung
Med. Welt 20 (1969) 1170

- (14) Joist, J.H., Niewiarowski, S.:
Retention of Platelet Stabilizing Factor During the Platelet
Release Reaction and Clot Retraction
Thrombos. Diathes. haemorrh. 29 (1973) 679

- (15) Josso, F., Prou-Wartelle, O., Alagille, D., Soulier, T.P.:
Le déficit congénital en facteur stabilisant de la fibrine
(facteur XIII), étude de deux cas
Nouv. Rev. Franc. Hemat. 4 (1964) 267
- (16) Kleinschmidt, J. et al. in Brückner, W.L.:
Gerinnungsfaktor XIII, München 1983
- (17) Knoche, H., Schmidt, G.:
Autoradiographische Untersuchungen über den Einfluß des
F XIII auf die Wundheilung im Tierexperiment
Arzneim. Forsch. 26 (1976) 547
- (18) Laki, K., Lorand, L.:
On the Solubility of Fibrin Clots
Science 108 (1948) 280
- (19) Laurell, C.B.:
Quantitative Estimation of Proteins by Electrophoresis in
Agarose Gel Containing Antibodies
Analyt. Biochemistry 15 (1966) 45
- (20) Lennert, K.A., Saenger, M.D., Mondorf, W.:
Splenektomie-bedingte Spätveränderungen
MMW 111 (1969) 190
- (21) Lennert, K.A., Mondorf, W., Kollmar, M.:
Wundheilungsstörungen nach Splenektomie
MMW 112 (1970) 146
- (22) Lewis, J.H., Szeto, J.L.F., Ellis, L.D., Bayer, W.L.:
An Acquired Inhibitor to Coagulation Factor XIII
J. Hopkins Med. J. 120 (1967) 401

- (23) Lewis, H., Alkjaering, N., Fletcher, A.:
Depression of Plasma Factor XIII (FSF) Concentration During
Blood Hypercoagulability and Intravascular Coagulation
Clin. Res. 20 (1972) 789

- (24) Loewy, A.G., Dunathan, K., Kriel, R., Wolfinger, H.L.:
Fibrinase I. Purification of Substrate and Enzyme
J. Biol. Chem. 236 (1961) 2625

- (25) McDonagh, J., McDonagh, R.P. Jr., Duckert, F.:
Genetic Aspects of Factor-XIII-Deficiency
Ann. Hum. Genet. 35 (1971) 197

- (26) McDonagh, J., McDonagh, R.P. Jr.:
Factor XIII from Human Platelets: Effect on Fibrin
Crosslinking
Thrombos. Res. 1 (1972) 147

- (27) Miloszewski, K., Losowski, M.S.:
The Half-Life of Factor XIII in vivo
Brit. J. Haemat. 19 (1970) 686

- (28) Mosher, D.F.:
Cross-Linking of Cold-Insoluble Globuline by Fibrin-
Stabilizing Factor
J. Biol. Chem. 250 (1975) 6614

- (29) Nussbaum, M., Morse, B.S.:
Plasma Fibrin Stabilizing Factor Activity in Various Diseases
Blood 23 (1964) 669

- (30) Robbins, K.C.:
Study on the Conversion of Fibrogen to Fibrin
Amer. J. Physiol. 142 (1944) 581

- (31) Schramm, W., Schaarschmitt, K., Schmidtler, F.,
Schildberg, F.G.:
Gerinnungsfaktor XIII bei Wundheilungsstörungen:
postoperative Bauchwandruptur
MMW 119 (1977) 690
- (32) Sigg, P.E., Duckert, F.:
Ein neuer Test zur Bestimmung des fibrinstabilisierenden
Faktors (FSF)
Schweiz. Med. Wschr. 93 (1963) 1455
- (33) Soria, A., Soria, C., Boulard, C.:
Fibrin Stabilizing Factor (F XIII) and Collagen
Polymerisation
Experimentia 31 (1975) 1355
- (34) Streicher, H.J., Herion, W.:
Hat die experimentelle Splenektomie einen Einfluß auf
Wundheilung und Transplantation?
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 292 (1964) 302

Herrn Prof. Dr. F. Holle und Herrn Prof. Dr. L. Schweiberer danke ich für die mir gewährte Arbeitsmöglichkeit an der Klinik.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. W. Brückner für die Überlassung des Themas, sowie für seine unermüdliche Hilfe und Kritik.

Für zahlreiche Ratschläge und kritische Hinweise danke ich Herrn Dr. J. Kleinschmidt.

Ebenso danke ich Frau Lehr für die freundschaftliche Hilfe bei den zahlreichen Versuchen.

Ludwig Decker
Münchner Str. 28
8346 Simbach

Lebenslauf

1) Persönliche Daten

Geburtsdatum	6. Februar 1953
Geburtsort	Simbach/Inn
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

2) Ausbildung

1959 Eintritt in die Volksschule in Simbach
1963 Übertritt in das Tassilo-Gymnasium in Simbach
1967 Austritt aus dem Gymnasium; Schriftsetzerlehre
1970 Abschluß der Berufsausbildung
1974 Besuch der Berufsausbildung in Eggenfelden
1975 Besuch der Berufsoberschule in Altötting
1977 Hochschulreife
1978 Beginn des Mezinstudiums an der LMU München
1985 Frühjahr: ärztl. Prüfung und Approbation

